

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
5. April 2001 (05.04.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/22953 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 31/00**

Christine; Reichsstrasse 24, 01689 Weinböhla (DE).
DOST, Rita; Südhöhe 51, 01217 Dresden (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP00/09284**

(22) Internationales Anmeldedatum:
22. September 2000 (22.09.2000)

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AU, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KR, KZ, LT, LV, MK, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TR, UA, UZ, YU, ZA.

(25) Einreichungssprache: **Deutsch**

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

(26) Veröffentlichungssprache: **Deutsch**

(30) Angaben zur Priorität:
09/406,135 27. September 1999 (27.09.1999) **US**

Veröffentlicht:
— Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.

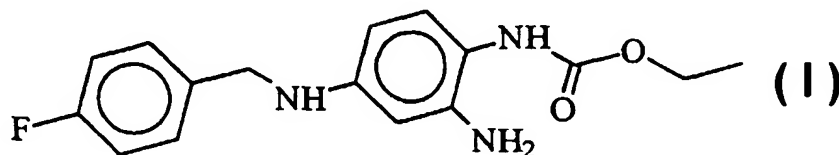
(71) Anmelder: **ASTA MEDICA AG [DE/DE];** An der
Pikardie 10, 01277 Dresden (DE).

(72) Erfinder: **RUNDFELDT, Chris;** Melanchthonstrasse 11,
01640 Coswig (DE). **BARTSCH, Reni;** Weinbergstrasse
23, 01458 Ottendorf-Okrilla (DE). **ROSTOCK, Angelika;**
Makarenko Strasse 7, 01445 Radebeul (DE). **TOBER,**

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: **USE OF RETIGABIN FOR TREATING NEUROPATHIC PAIN**

(54) Bezeichnung: **VERWENDUNG VON RETIGABIN ZUR BEHANDLUNG VON NEUROPATHISCHEN SCHMERZEN**



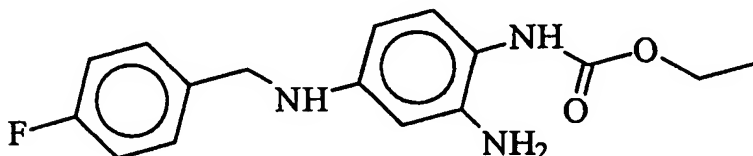
(57) Abstract: The invention relates to 2-amino-4-(4-fluorobenzylamino)-1-ethoxycarbonylaminobenzenes of the formula (I) or the pharmaceutically applicable salts of said compounds for the prophylaxis and treatment of neuropathic pain.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft die Verwendung von 2-Amino-4-(4-fluorobenzylamino)-1-ethoxycarbonylaminobenzenen der Formel (I) oder deren pharmazeutisch verwendbaren Salze zur Prophylaxe und Behandlung von neuropathischen Schmerzen.

WO 01/22953 A2

Verwendung von Retigabin zur Behandlung von neuropathischen Schmerzen

- 5 Die Erfindung betrifft die Verwendung von 2-Amino-4-(4-fluorbenzylamino)-1-ethoxycarbonylaminobenzen der Formel I



10

(INN : Retigabin)

oder deren pharmazeutisch verwendbaren Salze zur Prophylaxe und Behandlung von neuropathischen Schmerzen.

- 15 Neuropathischer Schmerz wie Allodynie und Hyperalgesie bezeichnet eine besondere Art der Schmerzwahrnehmung, die sich von der üblichen Wahrnehmung von schmerzhaften Reizen unterscheidet. Patienten, die unter hyperalgetischem Schmerz leiden, empfinden schmerzhafte Reize stärker als gesunde Personen. Der Begriff Allodynie bezeichnet das Phänomen der
- 20 Wahrnehmung von an sich nicht schmerzhaften Reizen wie Berührung oder Wärme/Kälte als Schmerz. Die empfundenen Wahrnehmungen sind teilweise sehr stark und belastend.

- Diese veränderte Schmerzwahrnehmung wird im deutschen und internationalen Sprachgebrauch mit verschiedenen Begriffen belegt, die sich teilweise in ihrer
- 25 Bedeutung überlappen aber nicht immer synonym verwendet werden können. Im deutschen Sprachgebrauch sind die Begriffe Allodynie, Parästhesie, Hyperesthesie, Hyperalgesie und Phantomschmerz üblich, im englischen Sprachgebrauch werden neben "allodynia, hyperalgesia and phantom limb pain" weiterhin die Begriffe "reflex sympathetic dystrophy" (RSD) (Rogers and Valley,
- 30 1994) und "sympathetically maintained pain" (SMP) verwendet (Rogers-JN;

Valley-MA, Reflex sympathetic dystrophy; Clin-Podiatr-Med-Surg. 1994 Jan; 11(1): 73-83).

Als Allodynie wird die verstärkt unangenehm bis schmerzhaft Wahrnehmung von thermischen oder durch Berührung ausgelösten Reizen verstanden, die auf einer Senkung der Schmerzschwelle nur für diese Stimuli beruht. Hyperalgesie bezeichnet die übermäßige Wahrnehmung von an sich schmerzhaften Reizen verschiedenster Art, wieder aufgrund einer Senkung der Schmerzschwelle. Als Phantommerz wird die Wahrnehmung von Schmerzen bezeichnet, die nicht existent sind, da beispielsweise die schmerzhaft Extremität amputiert wurde. In der wissenschaftlichen Literatur wird diese Art der Schmerzwahrnehmung oft unter dem Begriff des zentral vermittelten neuropathischen Schmerzes subsummiert. Charakteristisch ist dabei, daß die eigentliche Schmerzwahrnehmung nicht auf einen üblichen Schmerz auslösenden Reiz zurückzuführen ist, sondern vom peripheren oder zentralen Nervensystem generiert wird, da die Reaktionslage des schmerzempfindenden und schmerzweiterleitenden Systems verändert ist. Im Gegensatz zu anderen Schmerzformen ist neuropathischer Schmerz meist chronisch und ist üblicherweise mit klassischen Analgetika wie Opioiden nicht oder nur schlecht zu behandeln.

Erkrankungen, bei denen eine veränderte Reaktionslage des schmerzempfindenden und schmerzweiterleitenden Systems beobachtet wird, können sein:

25

1. Eine klassische Folge der Herpes zoster (Gürtelrose)-Infektion ist eine lang anhaltende Allodynie beschrieben (Fields et al., 1998; Fields-HL; Rowbotham-M; Baron-R, Postherpetic neuralgia: irritable nociceptors and deafferentation. Neurobiol-Dis. 1998 Oct; 5(4): 209-27).

30

2. Bei AIDS-Patienten treten in verschiedenen Stadien der Erkrankung Schmerzempfindungen auf, die zu dem Formenkreis der Hyperalgesie gehören und klar von nozizeptivem (d.h. durch schmerzhaft Reize ausgelöstem) Schmerz zu unterscheiden sind, Lefkowitz 1996; Lefkowitz-M,
5 Pain management for the AIDS patient. J-Fla-Med-Assoc. 1996 Dec; 83(10):701-4).
3. Verbrennungswunden führen in den betroffenen Körperteilen zu neuropathischen Hyperalgesien. Obwohl die Schmerz auslösende Ursache (Hitze)
10 nicht mehr vorhanden ist, sind Verbrennungswunden oft äußerst schmerzhaft.
4. Nach Therapie mit hohen Dosen von Zytostatika zur Krebsbehandlung berichten Patienten oft auch von Schmerzempfindungen (Brant 1998; Brant-JM, Cancer-related neuropathic pain. Nurse-Pract-Forum. 1998 Sep; 9(3):
15 154-62). Tanner et al. (Tanner-KD; Reichling-DB; Levine-JD, Nociceptor hyper-responsiveness during vincristine-induced painful peripheral neuropathy in the rat. J-Neurosci. 1998 Aug 15; 18(16): 6480-91) konnten zeigen, daß Schmerzen, die im Zusammenhang mit der Vincristin-Behandlung auftreten, durch eine erhöhte Erregbarkeit der peripheren
20 Schmerzrezeptoren, das heißt durch eine Hyperalgesie verursacht ist.
5. Eine Tumorerkrankung selbst kann auch (z.B. durch chronische Nervenkompression durch den Tumor neuropathische Schmerzen auslösen, die in den Formenkreis der Hyperalgesie gehören (Brant 1998; Brant-JM,
25 Cancer-related neuropathic pain. Nurse-Pract-Forum. 1998 Sep; 9(3): 154-62).
6. Die Trigeminus-Neuralgie ist eine weit verbreitete Form der Hyperalgesie, die oft ohne sichtbare Schädigung des Nerven auftritt (Burchiel, 1993; Burchiel-KJ, Trigeminal neuropathic pain. Acta-Neurochir-Suppl-Wien. 1993; 58:
30 145-9).

7. Bei Diabetespatienten kommt es häufig im Verlauf der Erkrankung als eine Form der Spätschädigung zu Hyperalgesie. Die Patienten klagen über stark schmerzende Gliedmaßen bei gleichzeitig reduzierter Berührungsempfindlichkeit der Haut (Bell 1991; Bell-DS: Lower limb problems in diabetic patients. What are the causes? What are the remedies? Postgrad-Med. 1991 Jun; 89(8): 237-40, 243-4).
8. Der bei der Fibromyalgie auftretende diffuse Schmerz wird unter dem Begriff Allodynie subsumiert (Russel, 1998; Russell-IJ, Advances in fibromyalgia: possible role for central neurochemicals. Am-J-Med-Sci. 1998 Jun; 315(6): 377-84).
9. Ein weiteres Erkrankungsbild, in dem Symptome der Hyperalgesie und Allodynie auftreten, ist die Vulvodynie. Diese Erkrankung ist durch chronisches Mißempfinden (Brennen, Stechen, Jucken) im Bereich der Vulva charakterisiert, ohne daß Infektionserreger als Ursache nachgewiesen werden können (Bohl et al., 1998; Bohl-TG, Vulvodynia and its differential diagnoses. Semin-Cutan-Med-Surg. 1998 Sep; 17(3): 189-95).
10. Bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen kann oft eine Kompression von Nervenwurzeln des Rückenmarks beobachtet werden. Diese Druckschädigung der Nervenwurzeln äußert sich außer in chronischen Schmerzen auch in sensorischen Mißempfindungen (Parästhesien). Wird chirurgisch die Einengung beseitigt, klagt trotzdem ein großer Anteil der Patienten weiterhin über Schmerzempfindungen. Diese persistierenden Empfindungen werden als neuropathische Schmerzen bezeichnet und lassen sich diagnostisch von anderen (entzündlichen) Schmerzformen abgrenzen (Sorensen and Bengtsson, 1997; Sorensen-J; Bengtsson-M, Intravenous phentolamine test--an aid in the evaluation of patients with persistent pain after low-back surgery? Acta-Anaesthesiol-Scand. 1997 May; 41(5): 581-5).

11. Bei 10 bis 20% Patienten mit Rückenmarksverletzungen entstehen teilweise sehr starke Schmerzempfindungen, die mangels intaktem Rückenmark im Gehirn generiert werden und nicht einem schmerzhaften Stimulus zuzuordnen sind. Dieser Schmerz wird als zentraler neuropathischer Schmerz bezeichnet (Eide 1998; Eide-PK Pathophysiological mechanisms of central neuropathic pain after spinal cord injury. Spinal-Cord. 1998 Sep; 36(9): 601-12).
12. Nach Amputationen auftretender Schmerz weist Charakteristika von neuropathischem Schmerz auf (Hill 1999; Hill-A. Phantom limb pain: a review of the literature on attributes and potential mechanisms. J-Pain-Symptom-Manage. 1999 Feb; 17(2): 125-42).
13. Auch innere Organe können Quelle einer Hyperalgesie sein (Mayer and Gephart, 1994; Mayer-EA; Gebhart-GF, Basic and clinical aspects of visceral hyperalgesia [see comments in: Gastroenterology 1995 Feb; 180(2):618] Gastroenterology. 1994 Jul; 107(1): 271-93). Betroffene Patienten leiden unter nicht angemessenen Wahrnehmungen von physiologischen Reaktionen in verschiedenen Bereichen des Magen-Darmtraktes wie z.B. Völlegefühl, Magenschmerzen oder das Gefühl von Blähungen, ohne daß entsprechende pathologische Ursachen vorliegen.

Wie eingangs erwähnt, ist eine erhöhte oder veränderte Schmerzreaktion ein Symptom vielfältiger Erkrankungen und es erscheint fraglich, ob eine einheitliche Pathogenese vorliegt. Dies zeigt sich auch darin, daß die Art der veränderten Schmerzreaktion sehr unterschiedlich sein kann. Gemeinsam ist allen diesen Schmerzreaktionen jedoch, daß Morphine entweder unwirksam sind oder erst bei Verwendung von Dosierungen, die unerwünschte Nebenwirkungen auslösen, wirken. Auslösende Faktoren für die Schmerzreaktion können vielfältig sein.

- Bei Patienten mit Herpes-induzierter Allodynie kann ein Luftzug ausreichen um brennende Schmerzen auszulösen. Bei diesen Patienten ist davon auszugehen, daß die Erreger in Neuronen eine Schädigung hervorrufen, die die Schmerzschwelle senkt. Bei Patienten mit Diabetes vermutet man, daß die
- 5 Minderversorgung der Nerven mit Blut und Nährstoffen aufgrund der Mikroangiopathie zu einer chronischen Nervenschädigung führt. Diese löst wiederum einen Regenerationsprozess aus, der sich in Sprossungen von Nervenfasern äußert.
- 10 Reorganisationsprozesse im Rückenmark wie auch peripher werden von verschiedenen Autoren als mögliche Ursache von Hyperalgesien angesehen (siehe z.B. Basbaum 1999; Basbaum-Al Spinal mechanisms of acute and persistent pain. Reg-Anesth-Pain-Med. 1999 Jan-Feb; 24(1): 59-67). Durch chronische Kompression von Nerven werden diese geschädigt ohne vollständig
- 15 zerstört zu werden. Während durch akute Kompression lokal Schmerz-Signale ausgelöst werden, kommt es bei chronischer Kompression zu einer Induktion von Transskriptionsfaktoren im Zellkörper (und damit außerhalb des Bereichs der Kompression im Rückenmark), die über Wochen anhält. Die Neuropeptide wie Substanz P aktivieren die Aussprossung von Nervenfasern und die Aktivierung
- 20 nicht betroffener benachbarter Neurone. Zudem konnte nachgewiesen werden, daß die Nervenzellkörper vermehrt Noradrenalinrezeptoren exprimieren. Dadurch können die Neurone spontan ohne äußeren Anstoß aktiv werden und spontan Schmerzempfindungen auslösen.
- Nach externer Stimulation werden ganze Entladungssalven statt einzelner
- 25 Impulse an das Gehirn weitergeleitet (Herdegen und Zimmermann, 1995; Herdegen-T; Zimmermann-M: Immediate early genes (IEGs) encoding inducible transcription factors (ITFs) and neuropeptides in the nervous system: functional networks for long-term plasticity and pain. In: Nyberg-F; Sharma-HS; Wiesenfeld-Hallin-Z (Eds.): Neuropeptides in the spinal cord. Progress in Brain
- 30 Research Vol 104 Elsevier Publishers, Amsterdam 1995, pp. 299-321).

- Aufgrund der Beteiligung von Noradrenalinrezeptoren, dem Überträgerstoff des sympathischen Systems, spricht man auch von sympathisch unterhaltenem Schmerz, da durch physiologische Aktivierung des sympathischen Systems diese Neuronen aktiviert werden. Im englischen Sprachgebrauch ist daher der
- 5 Begriff der "reflex sympathetic dystrophy" (RSD) (Rogers and Valley, 1994; Rogers-JN; Valley-MA, Reflex sympathetic dystrophy; Clin-Podiatr-Med-Surg. 1994 Jan; 11(1): 73-83) oder des "sympathetically maintained pain" (SMP) verbreitet.
- Zytostatika wie Vincristin führen direkt zu einer Steigerung der Erregbarkeit von
- 10 peripheren Schmerzrezeptoren und sollen auf diesem Wege die Hyperalgesie auslösen (Tanner et al. 1998; Tanner-KD; Reichling-DB; Levine-JD, Nociceptor hyper-responsiveness during vincristine-induced painful peripheral neuropathy in the rat. J-Neurosci. 1998 Aug 15; 18(16): 6480-91).
- 15 Tierexperimentell wurde versucht, grundlegende gemeinsame Mechanismen von Hyperalgesie aufzuklären. Wird in Ratten durch partielle Ligatur eines vom Rückenmark abgehenden Nerven eine peripher nachweisbare starke Hyperalgesie ausgelöst, dann sind im Rückenmark überaktive Neuronengruppen als ektopisch spontan aktive Herde aufzufinden (Pan et al., 1999; Pan-HL;
- 20 Eisenach-JC; Chen-SR, Gabapentin suppresses ectopic nerve discharges and reverses allodynia in neuropathic rats. J-Pharmacol-Exp-Ther. 1999 Mar; 288(3): 1026-30). Durch Gabapentin, ein Medikament mit ausgeprägter Wirkung bei neuropathischem Schmerz, läßt sich die spontane Aktivität dieser Nervenzellherde (ektopische foci) dosisabhängig unterdrücken. Im gleichen
- 25 Dosisbereich wird auch die periphere Hyperalgesie unterdrückt. Ähnliche Versuche wurden auch in einem anderen Modell durchgeführt (Häbler et al., 1998; Häbler-HJ; Liu-XG; Eschenfelder-S; Jänig-W. Is sympathetic-sensory coupling in L5 spinal nerve-injured rats direct? Soc. Neurosci. Abstr. 24, 2084). Wurde der Spinalnerv L5 durchtrennt, dann konnte beginnend ab Tag 4 über
- 30 mehrere Wochen hindurch unerwarteterweise spontane Aktivität einzelner Nervenfasern aus dem Nervenstumpf abgeleitet werden.

Dieses Phänomen ist möglicherweise dem Phantomschmerz zuzuordnen. Möglicherweise ist die Spontanaktivität dieser Nervenfasern nach Amputation auf eine Enthemmung des NMDA-Subtyps des Glutamaterezeptors zurückzuführen (Zhuo, 1998; Zhuo-M, NMDA receptor-dependent long term
5 hyperalgesia after tail amputation in mice. Eur-J-Pharmacol. 1998 May 22; 349(2-3): 211-20.

Auf die Beteiligung des NMDA-Rezeptors deuten auch Untersuchungen, in denen gezeigt werden konnte, daß intrathekale Applikation von NMDA-Antagonisten den Schmerz zu reduzieren vermag. Es kann zusammenfassend
10 festgestellt werden, daß Übererregungszustände der beteiligten Nerven als Ursache der Hyperalgesie bzw. der veränderten Schmerzwahrnehmung eine Rolle spielen können, aber der Einfluß weiterer Faktoren wahrscheinlich ist.

Bei der Therapie dieser Erkrankungen muß ganz klar zwischen der
15 symptomatischen Behandlung der Schmerzempfindung und der nervenzellschützenden Behandlung der Ursachen der Erkrankung unterschieden werden (Mörz 1999, Mörz-R; Schmerzbehandlung bei diabetischen Neuropathien Fortschritte der Medizin 1999, 13: 29-30).

Bei Patienten mit Diabetes-bedingtem neuropathischem Schmerz ist als
20 Basisprogramm die Optimierung der Stoffwechsellage zur Vermeidung einer weiteren Progression und die Verhütung von Folgeschäden wie Fußläsionen angezeigt, diese Behandlung hat jedoch keinen Einfluß auf die Schmerzsymptome an sich.

25 Weiterhin kann die Ursache der Erkrankung, d.h. die neurodegenerative Nervenschädigung und die zugrundeliegende Mikroangiopathie durch Einsatz von nervenzellschützenden (neuroprotektiven) Substanzen wie Alpha-Liponsäure oder andere Antioxidantien wie Vitamin E, für das Nervensystem relevante Vitamine wie Vit. B1, B6 oder B12 oder durch die Durchblutung
30 verbessernde Maßnahmen wie körperliches Training behandelt werden.

Diese Art der Behandlung beeinflußt akut die Schmerzen nicht, wenn jedoch eine Verbesserung der Nervenfunktion erreicht wird, ist es möglich, daß die Schmerzempfindungen langfristig nachlassen.

- 5 Die eigentliche symptomatische Schmerztherapie dagegen muß auf andere Medikamente zurückgreifen. Weder zentral wirksame Analgetika wie Morphin-Derivate noch übliche peripher wirksame Analgetika wie Paracetamol oder Acetylsalicylsäure sind wirksam. Es werden dagegen Antidepressiva wie Amitriptylin, Imipramin oder Paroxetin oder Antikonvulsiva wie Carbamazepin
10 oder Gabapentin eingesetzt. Tramadol als Opioid-Analgetikum ist aufgrund seiner weiteren Wirkungen auf andere Rezeptoren des adrenergen Systems auch wirksam.

- In der Patentliteratur wird beispielsweise die Verwendung von Topiramate
15 (US 5 760 007) und Moxonidin (EP 901 790) zur Behandlung von neuropathischen Schmerzen aufgezeigt.

- Ziel ist dabei, die Schmerzsymptome an sich und nicht die Ursachen zu behandeln. Alle angeführten Medikamente führen aber nur bei einem Teil der
20 Patienten zu einer Linderung der Schmerzsymptome.

- Bei Herpes-induziertem neuropathischem Schmerz kann prophylaktisch durch den Einsatz von Virostatika zu einem frühen Zeitpunkt der Erkrankung die Nervenzelle ursächlich vor der schädigenden Wirkung des Virus geschützt und dadurch die Ausprägung der neuropathischen Schmerzen
25 reduziert werden, diese Medikamente sind jedoch nicht symptomatisch nach Abklingen der akuten Infektion wirksam. Betroffene Patienten können durch Einnahme von Antidepressiva, Carbamazepin oder Gabapentin eine Linderung der Symptome erfahren.

- 30 Bei kompressionsbedingten neuropathischen Schmerzen kann z.B. beim Carpal-Tunnel-Syndrom oder bei Kompression von Rückenmarkswurzeln durch chirurgische Erweiterung der Engstellen die primäre Ursache der Erkrankung

beseitigt werden. Neuroprotektiv wirkende Medikamente können bei frühzeitiger Gabe die Progression der Schädigung der Nerven verzögern oder aufhalten. Trotzdem leidet ein hoher Anteil dieser Patienten auch lange Zeit nach der Operation noch an Schmerzen, die wiederum nicht gut auf klassische Analgetika ansprechen. Es kommen Antidepressiva und Medikamente wie Carbamazepin oder Gabapentin zum Einsatz.

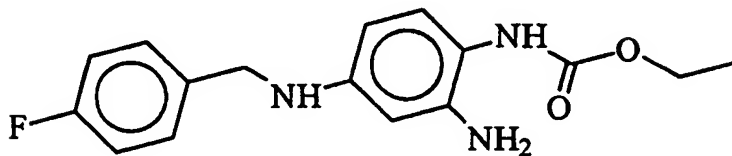
Bei Amputationsschmerz ist die eigentliche Ursache, die Amputation, nicht zu behandeln, so daß neuropathische Schmerzen nur symptomatisch mit den oben erwähnten Medikamentengruppen behandelt werden müssen. Jedoch wird in der letzten Zeit versucht, bei planmäßigen Amputationen durch mehrtägige Leitungsblockade der zu durchtrennenden Nerven vor Durchführung der Amputation der Entwicklung von neuropathischen Schmerzen entgegenzuwirken. Obwohl erste Hinweise positiv sind, ist der eindeutige Wirksamkeitsnachweis in kontrollierten klinischen Studien noch nicht erbracht.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß zur symptomatischen Behandlung von neuropathischen Schmerzen klassische Analgetika eine geringe Wirksamkeit aufweisen. Es kommen Medikamente wie Antidepressiva, Carbamazepin oder Valproat zum Einsatz, die an sich keine analgetische Wirkung auf nicht neuropathische Schmerzformen aufweisen. Die Behandlung dieser Patienten ist jedoch oft nicht befriedigend.

Es besteht daher ein großer Bedarf nach neuen Substanzen zur selektiven Behandlung von neuropathischen Schmerzformen.

Ziel dieser Erfindung ist, eine Substanz bereitzustellen, mit der die Schmerzsymptome des neuropathischen Schmerzes behandelt werden können.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß Retigabin der Formel 1



5

bedeutende Wirksamkeiten gegen neuropathische Schmerzen aufweist. Damit eröffnen sich völlig neue Möglichkeiten für die Prophylaxe und Behandlung von neuropathischen Schmerzen.

10 Retigabin und Verfahren zu seiner Darstellung sind bekannt (DE 42 00 259).

Retigabin ist ein Derivat des nicht opioiden Analgetikums Flupirtin, für das bereits neben seiner analgetischen Wirkung auch eine antikonvulsive Wirkung nachgewiesen werden konnte. Durch Strukturoptimierung mit dem Ziel der
15 besseren Trennung von erwünschten (antikonvulsiven) Eigenschaften von unerwünschten (analgetischen) Wirkungen konnte unter Verwendung von Pharmakophor-Modellierungen die antikonvulsive von der analgetischen Wirkung in dieser Substanzklasse getrennt werden.

Retigabin wirkt stärker antikonvulsiv als Flupirtin, eine analgetische Wirkung in
20 Modellen des akuten Schmerzes ist dagegen nicht mehr nachweisbar (Rostock et al., 1996; Rostock-A; Tober-C; Rundfeldt-C; Bartsch-R; Engel-J; Polymeropoulos-EE; Kutscher-B; Löscher-W; Honack-D; White-HS; Wolf-HH D-23129: a new anticonvulsant with a broad spectrum activity in animal models of epileptic seizures. Epilepsy-Res. 1996 Apr; 23(3): 211-23).

25

Retigabin weist ein breites Wirkungsspektrum in experimentellen Modellen epileptischer Anfälle auf (Rostock et al., 1996; Tober et al., 1996; Tober-C; Rostock-A; Rundfeldt-C; Bartsch-R D-23129: a potent anticonvulsant in the amygdala kindling model of complex partial seizures. Eur-J-Pharmacol. 1996

May 15; 303(3): 163-9) und befindet sich in der klinischen Entwicklung für die Behandlung der Epilepsie.

Desweiteren ist die Verwendung von Retigabin zur Behandlung von
5 neurodegenerativen Erkrankungen in EP 857 065 beschrieben.

Unerwarteterweise konnten wir feststellen, daß Retigabin eine deutliche dosisabhängige Wirkung gegen neuropathische Schmerzen aufweist.

Wie erwartet, war dagegen die analgetische Wirkung, wie sich in diesem Modell
10 in der Frühphase zeigt, nur gering und vergleichbar mit der Referenzsubstanz Gabapentin.

Pharmakologische Untersuchungen

15

Untersuchung der Hemmung der Hyperalgesie am Formalin-Modell der Ratte

In diesem Modell wird durch die subkutane Injektion von niederprozentigem Formalin plantar in der Hinterpfote eine biphasische nocifensive Verhaltensreaktion ausgelöst (Field et al. 1997; Field-MJ; Oles-RJ; Lewis-AS; McCleary-S; Hughes-J; Singh-L, Gabapentin (neurontin) and S-(+)-3-isobutylgaba represent a novel class of selective antihyperalgesic agents. Br-J-Pharmacol. 1997 Aug; 121(8): 1513-22). Die frühe Phase bis spätestens zur 10. Minute ist durch intensives Lecken und Beißen charakterisiert. Die späte tonische Phase tritt 20 – 60 min. nach der Injektion auf als Stadium des
25 hyperalgetischen Prozesses. Die Formalin-induzierte Hyperalgesie schließt zentrale Mechanismen über eine Sensitivierung der Neuronen im Dorsalhorn des Rückenmarks ein, die infolge der Gewebsschädigung oder zunehmender Aktivierung der C-afferenten Fasern entsteht.

30 Field et al (1997) konnten nachweisen, daß Opioide an diesem Modell gegen die späte Phase der hyperalgetischen Verhaltensreaktionen unwirksam sind.

Hingegen reduzierte das Antikonvulsivum Gabapentin dosisabhängig die Schmerzreaktionen der Ratten.

Untersuchungen mit Retigabin

5

Methode:

Männliche Sprague Dawley Ratten im Gewicht von 70 – 90 g wurden einzeln adaptiert und mindestens 15 min vor Versuchsbeginn beobachtet. 0,05 ml 2,5 % Formaldehyd in isotonischer Kochsalzlösung plantar subkutan in die Hinterpfote injiziert bewirkte eine starke Sofortreaktion mit Beißen und Lecken von wenigen Minuten Dauer mit nachfolgend hyperalgetischer Spätphase bis zu 60 min nach Formalin-Injektion. Die Beiß- und Leckreaktionen der Spätphase (beginnend ab 10 min) bilden das Maß der hyperalgetischen Reaktionen. Diese Reaktionen werden in 5 Minuten-Intervallen über 40 min erfaßt. Die Testsubstanzen wurden oral 60 min vor der Formalin-Injektion verabreicht. Referenzsubstanz war Gabapentin. Pro Gruppe wurden 15 Tiere eingesetzt.

Ergebnis:

Retigabin hemmte die als Hyperalgesie oder neuropathischer Schmerz zu bezeichnende Spätphase der Schmerzreaktionen dosisabhängig nach 5, 10 und 20 mg/kg oral. Die Wirkung von 10 mg/kg Retigabin entsprach etwa dem Effekt von 60 mg/kg oral Gabapentin (siehe Tabelle 1).

Wie bei Gabapentin war die Wirkung auf die Frühphase des Schmerzes, d.h. die analgetische Wirkung, nur gering. So erreichten die aufsummierten Schmerzreaktionen in der Kontrollgruppe in der Frühphase einen Verhaltensscore von bis zu 35 und in der Spätphase von bis zu 30. Durch Retigabin wurde die Schmerzreaktion in der Frühphase dosisabhängig auf 32, 25 und 18 reduziert, wohingegen in der Spätphase mit Verhaltensscores teilweise unter 5 fast keine Schmerzreaktion mehr nachweisbar war.

Auch durch Gabapentin wurde die Schmerzreaktion der Frühphase nur auf 27 gesenkt, wohingegen in der Spätphase auch Werte von unter 6 erreicht wurden.

Tabelle 1

Effekt von Retigabin auf die Hyperalgesie von Ratten nach oraler Gabe

	Behandlung	Dosis mg/kg	Summe der Verhaltens-Scores über 5 min gemittelt beginnend ab Fommalin-Applikation (Mittelwert \pm Standardabweichung)							
			5	10	15	20	25	30	35	40
1	Vehicle	-	35,3 $\pm 2,76$	14,9 $\pm 7,00$	24,0 $\pm 7,78$	30,1 $\pm 3,91$	28,9 $\pm 7,08$	23,9 $\pm 7,90$	23,8 $\pm 7,61$	17,5 $\pm 11,40$
2	Retigabin	5,0	31,9 $\pm 5,46$	5,33 ^{**} $\pm 6,43$	9,9 ^{**} $\pm 8,51$	26,4 $\pm 6,63$	21,1 $\pm 6,15$	20,6 $\pm 7,85$	14,5 [*] $\pm 7,80$	10,9 $\pm 8,98$
3	Retigabin	10,0	25,1 ^{**} $\pm 6,42$	2,5 ^{**} $\pm 2,78$	5,6 ^{**} $\pm 3,46$	12,9 ^{**} $\pm 8,49$	16,5 ^{**} $\pm 10,49$	8,8 ^{**} $\pm 8,91$	8,4 ^{**} $\pm 8,47$	8,3 [*] $\pm 7,29$
4	Retigabin	20,0	17,6 ^{**} $\pm 8,52$	0,9 ^{**} $\pm 1,81$	5,4 ^{**} $\pm 8,47$	12,5 ^{**} $\pm 8,83$	9,3 ^{**} $\pm 9,18$	9,0 ^{**} $\pm 8,70$	7,9 ^{**} $\pm 5,91$	2,9 ^{**} $\pm 3,36$
5	Gabapentin	60,0	26,5 ^{**} $\pm 6,12$	4,6 ^{**} $\pm 4,53$	4,5 ^{**} $\pm 5,76$	12,4 ^{**} $\pm 7,11$	11,5 ^{**} $\pm 7,27$	8,4 ^{**} $\pm 7,76$	6,8 ^{**} $\pm 8,76$	5,6 [*] $\pm 9,21$

- 5 Statistische Unterschiede im Vergleich zur Vehicle-behandelten Gruppe wurden für Retigabin mittels Varianzanalyse mit nachfolgendem Williams' Test durchgeführt (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$)

Statistische Unterschiede im Vergleich zur Vehicle-behandelten Gruppe wurden für Retigabin mittels Student's t Test durchgeführt (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$).

10

- Retigabin der Formel I kann in bekannter Weise in pharmazeutische Formulierungen wie Tabletten, Kapseln, Dragees, Pillen, Granulate, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen gegebenenfalls unter Verwendung
- 15 pharmazeutisch geeigneter Träger- und/oder Hilfsstoffe überführt werden.

Bei oraler oder parenteraler Gabe sollte die Tagesdosis der Verbindung der Formel I 50 - 500 mg betragen.

Vorzugsweise werden Einzeldosen von 30 - 60 mg bei oraler Applikation und 5 - 20 mg bei parenteraler Applikation verabreicht (Die Mengen sind jeweils

5 bezogen auf die freie Base).

Erforderlichenfalls kann von den genannten Mengen abgewichen werden und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht und der speziellen Art des Applikationsweges.

10

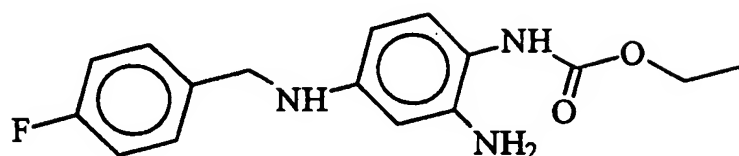
15

20

Patentansprüche

1. Verwendung der Verbindung I

5



10 oder deren pharmazeutisch verwendbaren Salze zur Prophylaxe und Behandlung von neuropathischen Schmerzen.

2. Verwendung der Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1 zur Behandlung von Allodynie.

15

3. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 zur Behandlung von hyperalgetischen Schmerzen.

4. Verwendung der Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1 zur Behandlung von Phantomschmerzen.

20

5. Verwendung der Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1 zur Behandlung von neuropathischem Schmerz bei diabetischer Neuropathie.

25 6. Verwendung der Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1 zur Behandlung von neuropathischem Schmerz bei Migräne.

30

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
5. April 2001 (05.04.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/22953 A3

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 31/325**, (74) Anwalt: **WIBBELMANN, Jobst; Wuesthoff & Wuesthoff**, Schweigerstrasse 2, 81541 München (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP00/09284**

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AU, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KR, KZ, LT, LV, MK, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TR, UA, UZ, YU, ZA.

(22) Internationales Anmeldedatum:
22. September 2000 (22.09.2000)

(25) Einreichungssprache: **Deutsch**

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

(26) Veröffentlichungssprache: **Deutsch**

(30) Angaben zur Priorität:
09/406,135 27. September 1999 (27.09.1999) **US**

Veröffentlicht:
— mit internationalem Recherchenbericht

(71) Anmelder: **VIATRIS GMBH & CO. KG** [DE/DE];
Weismüllerstrasse 45, 60314 Frankfurt am Main (DE).

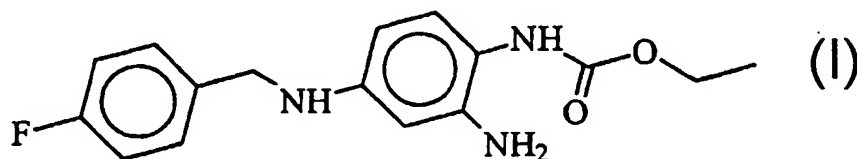
(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen
Recherchenberichts: **23. Mai 2002**

(72) Erfinder: **RUNDFELDT, Chris**; Melanchthonstrasse 11, 01640 Coswig (DE). **BARTSCH, Reni**; Weinbergstrasse 23, 01458 Ottendorf-Okrilla (DE). **ROSTOCK, Angelika**; Makarenko Strasse 7, 01445 Radebeul (DE). **TOBER, Christine**; Reichsstrasse 24, 01689 Weinböhla (DE). **DOST, Rita**; Südhöhe 51, 01217 Dresden (DE).

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: **USE OF RETIGABIN FOR TREATING NEUROPATHIC PAIN**

(54) Bezeichnung: **VERWENDUNG VON RETIGABIN ZUR BEHANDLUNG VON NEUROPATHISCHEN SCHMERZEN**



(57) Abstract: The invention relates to 2-amino-4-(4-fluorobenzylamino)-1-ethoxycarbonylaminobenzenes of the formula (I) or the pharmaceutically applicable salts of said compounds for the prophylaxis and treatment of neuropathic pain.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft die Verwendung von 2-Amino-4-(4-fluorobenzylamino)-1-ethoxycarbonylaminobenzen der Formel (I) oder deren pharmazeutisch verwendbaren Salze zur Prophylaxe und Behandlung von neuropathischen Schmerzen.

WO 01/22953 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 00/09284

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/325 A61P29/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, PAJ, EPO-Internal, EMBASE, BIOSIS, PHARMAPROJECTS, CHEM ABS Data, PASCAL, MEDLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 42 00 259 A (ASTA MEDICA) 15 July 1993 (1993-07-15) cited in the application See page2, lines 10 and 13 ---	1
P,X	ROSTOCK A ET AL: "Effects of the anticonvulsant retigabine in neuropathic pain models in rats." ARCH.PHARMACOL. (361, NO. 4, SUPPL., R99, 8 MARCH 2000) CODEN: NSAPCC ISSN: 0028-1298, XP001028668 Asta-Medica the whole document ----- -/--	1,3,4



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- * & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 November 2001

Date of mailing of the international search report

16/11/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Gac, G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 00/09284

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	<p>WO 01 01970 A (GLAXO GROUP LIMITED) 11 January 2001 (2001-01-11) See page 4 lines 4-5, 9-11, 14 and 18 See page 5 lines 10 and 26 -----</p>	1,6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/09284

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 4200259	A	15-07-1993	DE 4200259 A1	15-07-1993
			AT 134611 T	15-03-1996
			CA 2086654 A1	09-07-1993
			DE 59205496 D1	04-04-1996
			DK 554543 T3	18-03-1996
			EP 0554543 A2	11-08-1993
			ES 2084914 T3	16-05-1996
			GR 3019653 T3	31-07-1996
			JP 3145220 B2	12-03-2001
			JP 5345752 A	27-12-1993
			MX 9300014 A1	01-07-1993
			SG 48046 A1	17-04-1998
			US 5384330 A	24-01-1995
			ZA 9300011 A	05-08-1993
WO 0101970	A	11-01-2001	AU 5557700 A	22-01-2001
			WO 0101970 A2	11-01-2001

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K31/325 A61P29/02

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

WPI Data, PAJ, EPO-Internal, EMBASE, BIOSIS, PHARMAPROJECTS, CHEM ABS Data, PASCAL, MEDLINE

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 42 00 259 A (ASTA MEDICA) 15. Juli 1993 (1993-07-15) in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 2 Zeilen 10 und 13 ---	1
P,X	ROSTOCK A ET AL: "Effects of the anticonvulsant retigabine in neuropathic pain models in rats." ARCH.PHARMACOL. (361, NO. 4, SUPPL., R99, 8 MARCH 2000) CODEN: NSAPCC ISSN: 0028-1298, XP001028668 Asta-Medica das ganze Dokument --- -/--	1,3,4



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

6. November 2001

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

16/11/2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Gac, G

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
E	WO 01 01970 A (GLAXO GROUP LIMITED) 11. Januar 2001 (2001-01-11) siehe Seite 4 Zeilen 4-5,9-11,14 und 18 siehe Seite 5 Zeilen 10 und 26 -----	1,6

INTERNATIONAL RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/09284

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument			Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 4200259	A	15-07-1993	DE	4200259	A1	15-07-1993
			AT	134611	T	15-03-1996
			CA	2086654	A1	09-07-1993
			DE	59205496	D1	04-04-1996
			DK	554543	T3	18-03-1996
			EP	0554543	A2	11-08-1993
			ES	2084914	T3	16-05-1996
			GR	3019653	T3	31-07-1996
			JP	3145220	B2	12-03-2001
			JP	5345752	A	27-12-1993
			MX	9300014	A1	01-07-1993
			SG	48046	A1	17-04-1998
			US	5384330	A	24-01-1995
			ZA	9300011	A	05-08-1993
WO 0101970	A	11-01-2001	AU	5557700	A	22-01-2001
			WO	0101970	A2	11-01-2001